

**ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF RED GINGER (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) EXTRACTS AS GROWTH INHIBITORS OF *Klebsiella pneumoniae*****AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK JAHE MERAH (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) SEBAGAI PENGHAMBAT PERTUMBUHAN *Klebsiella pneumoniae*****Anwar Rovik**

Master Program in Biotechnology, The Graduate School of Universitas Gadjah Mada. Jl Teknik Utara, Caturtunggal, Sleman 55281, DI Yogyakarta, Indonesia.

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Article history: Received :29 Juni 2024 Revised : 4 Agustus 2024 Accepted : 5 Agustus 2024 *Corresponding author : Anwar Rovik Master Program in Biotechnology, The Graduate School of Universitas Gadjah Mada *Email: anwarrovik@mail.ugm.ac.id	Pneumonia, a significant global health concern, is caused by <i>Klebsiella pneumoniae</i> infection. Antibiotic use is the primary treatment for <i>K. pneumoniae</i> infection; however, inappropriate use of antibiotics can result in bacterial resistance. Antimicrobial resistance poses a significant challenge in treating <i>K. pneumoniae</i> infections, as it can render existing antibiotics ineffective against infections. Natural products derived from plants have received considerable attention as potential sources of new antimicrobial agents, including red ginger (<i>Zingiber officinale</i> var <i>rubrum</i>). This study aims to determine red ginger extracts' effectiveness in inhibiting the growth of <i>Klebsiella pneumoniae</i> in vitro and silico. The research stages included compound extraction from red ginger rhizomes, antimicrobial activity testing against <i>K. pneumoniae</i>, and in silico analysis of target genes. The red ginger extract inhibited the growth of <i>K. pneumoniae</i>. The 25% extract concentration gave the most minor inhibition, with an inhibition zone of 6.7 mm. The 100% extract concentration gave the most significant inhibition, with an inhibition zone of 8 mm. The bioactive compound of red ginger may target various proteins and act in multiple sites in <i>K. pneumoniae</i> cells. This study showed that red ginger targets the <i>acrR</i> gene, a multidrug efflux pump AcrAB operon transcription repressor essential in the resistance of <i>K. pneumoniae</i> to antibiotics. Keywords: antimicrobial resistance; efflux pump; <i>Klebsiella pneumoniae</i>; red ginger Pneumonia masih menjadi masalah kesehatan global yang signifikan, disebabkan oleh infeksi <i>Klebsiella pneumoniae</i>. Penggunaan antibiotik adalah pengobatan utama untuk infeksi <i>K. pneumoniae</i>; namun, penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat menyebabkan resistensi bakteri. Resistensi antimikroba merupakan tantangan yang signifikan dalam mengobati infeksi <i>K. pneumoniae</i>, karena dapat membuat antibiotik yang ada menjadi tidak efektif melawan infeksi. Produk alami yang berasal dari tanaman telah mendapat perhatian yang cukup besar sebagai sumber potensial agen antimikroba baru, termasuk jahe merah (<i>Zingiber officinale</i> var <i>rubrum</i>). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak jahe merah dalam menghambat pertumbuhan <i>Klebsiella pneumoniae</i> in vitro dan in silico. Tahapan penelitian meliputi ekstraksi senyawa dari rimpang jahe merah, pengujian aktivitas antimikroba terhadap <i>K. pneumoniae</i>, dan analisis in silico gen target. Ekstrak jahe merah menghambat pertumbuhan <i>K. pneumoniae</i>. Konsentrasi ekstrak 25% memberikan daya hambat yang paling kecil, dengan zona hambat sebesar 6,7 mm. Konsentrasi ekstrak 100% memberikan daya hambat yang paling besar, dengan zona hambat sebesar 8 mm. Senyawa bioaktif jahe merah dapat menargetkan berbagai protein dan bekerja di berbagai tempat dalam sel <i>K. pneumoniae</i>. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak jahe merah menargetkan gen <i>acrR</i>, sebuah <i>multidrug efflux pump</i> AcrAB operon <i>transcription repressor</i> yang berperan penting dalam resistensi <i>K. pneumoniae</i> terhadap antibiotik. Kata kunci: jahe merah; <i>Klebsiella pneumoniae</i>; pompa eflux; resistensi antimikroba



PENDAHULUAN

Pneumonia masih menjadi permasalahan kesehatan dunia. Penyakit ini diakibatkan adanya infeksi saluran pernapasan bawah, sehingga menyebabkan peradangan pada kantung udara di paru-paru. Pneumonia umumnya ditandai dengan pembengkakan paru-paru, demam, bronkitis, penebalan dinding mukosa, dan produksi dahak berdarah (Iien *et al.*, 2020). Berbagai patogen, termasuk bakteri, virus, dan jamur, dapat menyebabkan peradangan paru-paru. Bakteri pneumococcus merupakan patogen utama yang bertanggung jawab atas morbiditas dan mortalitas penderita pneumonia di seluruh dunia. *Klebsiella pneumoniae* merupakan salah satu bakteri Gram negatif penyebab pneumonia yang bersumber dari rumah sakit maupun lingkungan masyarakat. *K. pneumoniae* dapat menyebabkan infeksi oportunistik yang serius, seperti pneumonia nekrotikans, infeksi otak, abses hati, dan endoftalmitis endogen (Kudaer *et al.*, 2023; Patilaya *et al.*, 2019; Profeta *et al.*, 2021). Infeksi *K. pneumoniae* pada bayi, lansia, dan pasien dengan gangguan sistem kekebalan tubuh sering kali mengancam jiwa (Anand *et al.*, 2020). *K. pneumoniae* dilaporkan menyebabkan 3-8% dari semua infeksi bakteri yang ditemukan di rumah sakit dan merupakan penyebab paling umum dari pneumonia di berbagai daerah. Infeksi pneumonia yang bersumber dari lingkungan masyarakat lebih jarang terjadi, sekitar 3-5% di negara maju, tetapi dapat melonjak hingga 15% di negara berkembang (Salawudeen *et al.*, 2023).

Penggunaan antibiotik merupakan pengobatan utama dalam mengatasi penyakit yang disebabkan oleh infeksi *K. pneumoniae*; namun, penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat mengakibatkan resistensi bakteri. *K. pneumoniae* telah mengembangkan resistensi terhadap spektrum antibiotik yang luas, termasuk *extended-spectrum beta-lactamases* (ESBL) dan karbapenem, sehingga infeksi sulit untuk diobati (Nirwati *et al.*, 2019; Vega *et al.*, 2021). Produksi ESBL oleh bakteri dapat menyebabkan resistensi terhadap antibiotik yang umum digunakan, termasuk ampicillin, ticarcillin, piperacillin, dan cephalosporins (Ahmad *et al.*, 2022; Vega *et al.*, 2021). Bahkan, *K. pneumoniae* dapat mengembangkan resistensi terhadap antimikroba dengan lebih cepat daripada bakteri Gram negatif lainnya (Vega *et al.*, 2021).

Multidrug resistant (MDR) menimbulkan tantangan baru dalam pengobatan infeksi *K. pneumoniae*, karena dapat membuat antibiotik yang ada saat ini menjadi tidak efektif. Nirwati *et al.* (2019) melaporkan bahwa 54,49% *K. pneumoniae* yang diisolasi di rumah sakit tersier adalah bakteri MDR. Kegagalan dalam pengobatan antibiotik dapat memperparah penyakit, memperpanjang masa rawat inap, dan meningkatkan risiko kematian (Sulistiyawati *et al.*, 2024a). Peningkatan resistensi antimikroba ini mendorong adanya pengembangan strategi terapi baru. Produk alami yang berasal dari tanaman telah mendapat perhatian yang cukup besar sebagai sumber potensial agen antimikroba baru.

Tumbuhan dapat digunakan sebagai fitofarmaka yang saat ini menjadi alternatif pengobatan. Obat tradisional telah lama menjadi alternatif yang terjangkau bagi masyarakat karena memiliki efek samping yang lebih sedikit dan lebih murah dibandingkan dengan obat-obatan komersial (Artini & Veranita, 2021). Jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) merupakan jenis rimpang yang sering digunakan dalam berbagai pengobatan tradisional, sehingga potensi manfaat kesehatannya perlu dieksplorasi.

Jahe merah dilaporkan memiliki banyak aktivitas biologis dan farmakologis. Dalam pengobatan tradisional, jahe merah biasa digunakan untuk mengobati sakit kepala, infeksi, sakit perut, muntah, dan kanker (Zhang *et al.*, 2022). Kandungan senyawa metabolit sekunder pada tanaman jahe merah terutama berasal dari golongan flavonoid, fenol, terpenoid, dan minyak atsiri (Juariah *et al.*, 2023; Sahoo *et al.*, 2024; Zhang *et al.*, 2022). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa jahe merah memiliki berbagai bioaktivitas, termasuk aktivitas antimikroba. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak jahe merah sebagai penghambat pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae* secara *in vitro* dan *in silico*.



METODE**Ekstraksi Jahe Merah**

Tiga puluh gram rimpang jahe merah dipotong kecil-kecil, dicuci, dan dikeringkan. Rimpang yang sudah kering dihaluskan hingga menjadi serbuk. Serbuk rimpang jahe merah ditambahkan etanol 96% dengan perbandingan 1:10 (w/v) dan dimaserasi dengan *shaker* berkecepatan 160 rpm selama 3x24 jam. Maserat disaring dan diuapkan dalam *oven* hingga kering. Maserat kering dari ekstrak jahe merah siap untuk diuji. Ekstrak dibuat dalam berbagai konsentrasi uji: 25%, 50%, 75%, dan 100%, dengan cara melarutkan ekstrak pekat ke dalam 100 µL akuades steril.

Uji Aktivitas Antimikroba

Klebsiella pneumoniae ditumbuhkan pada media *Nutrient Broth* (NB, Merck) dan diinkubasi pada 37°C selama 8 jam (estimasi kepadatan sel ~ 10⁸ CFU/mL). Sebanyak 100 µL kultur bakteri ditumbuhkan pada media *Nutrient Agar* (NA, Merck). Kertas cakram yang berisi 20 µL ekstrak jahe merah diletakkan di atas permukaan media pertumbuhan bakteri. Akuades digunakan sebagai kontrol negatif, sedangkan amoxicillin digunakan sebagai kontrol positif. Media NA diinkubasi pada 37°C selama 24 jam. Diameter zona hambat bakteri diukur dengan menggunakan rumus sebagai berikut (Widiastuti & Pramestuti, 2018):

$$D = \frac{D1+D2}{2}$$

Keterangan

D: Diameter zona hambat (mm)

D1: Diameter horizontal zona hambat (mm)

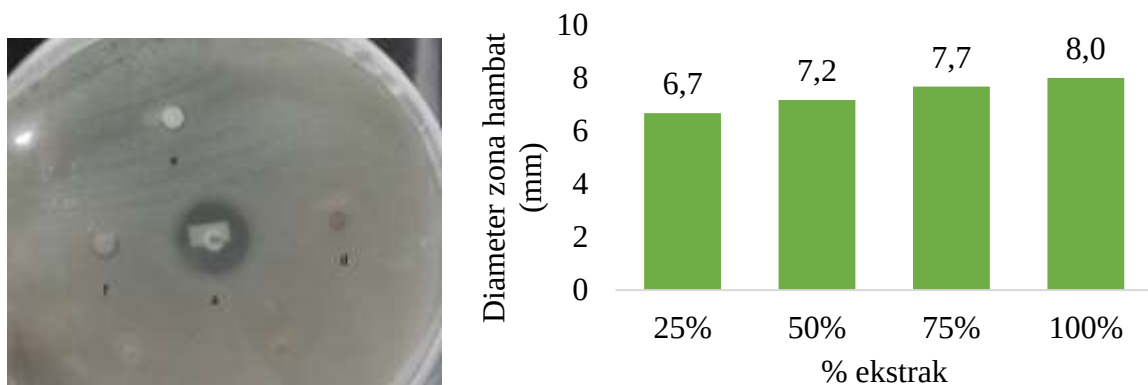
D2: Diameter vertikal zona hambat (mm)

Analisis *In Silico*

Studi literatur dilakukan untuk mengetahui kandungan senyawa dalam rimpang jahe merah. Tiga senyawa dominan dipilih untuk pengujian *in silico*. STITCH (*Search Tool for Interacting Chemicals*, <http://stitch.embl.de/>) versi 5.0 digunakan untuk memprediksi gen target. UniProt (<https://www.uniprot.org/>) digunakan untuk mengevaluasi peran biologis, fungsi molekuler, dan lokasi komponen seluler.

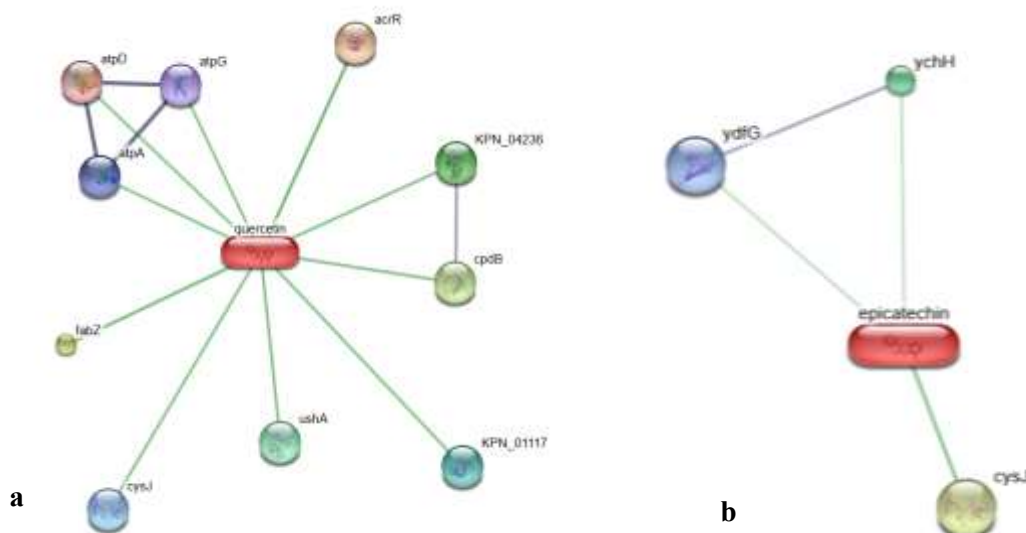
HASIL DAN PEMBAHASAN

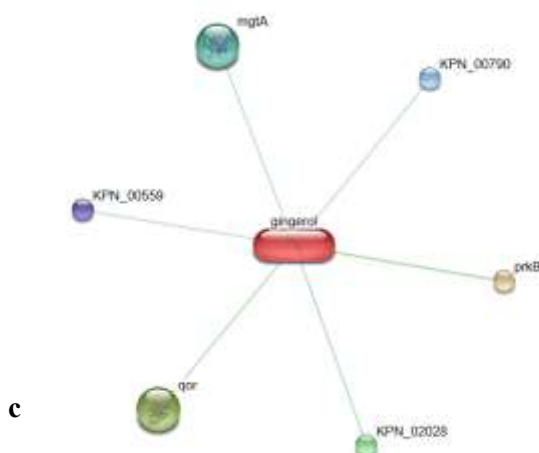
Ekstrak jahe merah memiliki aktivitas antimikroba terhadap pertumbuhan *K. pneumoniae*. Konsentrasi ekstrak 25% menghasilkan zona hambat paling rendah, yaitu dengan zona hambat sebesar 6,7 mm. Sementara itu, konsentrasi ekstrak 100% memberikan daya hambat yang paling besar, yaitu dengan zona hambat sebesar 8 mm (Gambar 1). Data tersebut menunjukkan hubungan yang bergantung pada dosis; semakin banyak ekstrak yang digunakan menghasilkan aktivitas antimikroba yang lebih kuat. Namun, tingkat penghambatan ini masih dikategorikan sebagai penghambatan yang lemah, karena diameter zona hambatnya lebih kecil dari 9 mm (Tafroji *et al.*, 2022). Hal ini menyiratkan bahwa meskipun ekstrak jahe merah menunjukkan potensi yang baik, namun perlu dilakukan optimasi lebih lanjut.



Gambar 1. Diameter zona hambat yang dihasilkan oleh ekstrak jahe merah. Diameter zona hambat yang dihasilkan oleh ekstrak jahe merah dengan berbagai konsentrasi terhadap *Klebsiella pneumoniae*, (a) kontrol positif; (b) kontrol negatif; (c) ekstrak 25%; (d) 50%; (e) 75%; dan (f) 100%

Ekstrak jahe merah memiliki aktivitas antimikroba terhadap berbagai bakteri. Karuppiah dan Rajaman (2012) mengulas bahwa ekstrak jahe merah dapat menghambat pertumbuhan berbagai isolat bakteri klinis, antara lain *Escherichia coli*, *Enterobacter* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* sp., *Klebsiella* sp., *Staphylococcus aureus*, dan *Bacillus* sp. Widiastuti dan Pramestuti (2018) melaporkan bahwa 100% ekstrak jahe merah menunjukkan zona hambat sebesar 12,54 mm terhadap *Staphylococcus aureus*. Handayani *et al.* (2018) mempelajari aktivitas antimikroba ekstrak jahe merah terhadap *Streptococcus mutans*. Ekstrak 20% dan 60% memberikan hasil penghambatan yang signifikan. Megasari *et al.* (2015) menemukan bahwa ekstrak etanol jahe merah memiliki aktivitas antimikroba terhadap *K. pneumoniae* yang diisolasi dari dahak pasien bronkitis dengan hasil penurunan koloni bakteri sebesar 4,12%, 15,32%, dan 17,5% secara *in vivo*.





Gambar 2. Gen yang ditargetkan oleh senyawa jahe merah pada sel *K. pneumoniae*; oleh a) quercetin; b) epicatechin; dan c) gingerol

Tinjauan literatur dilakukan untuk memastikan profil fitokimia rimpang jahe merah. Rimpang jahe merah mengandung berbagai senyawa bioaktif, seperti senyawa fenolik, terpenoid, dan minyak atsiri (Juariah *et al.*, 2023; Sahoo *et al.*, 2024; Zhang *et al.*, 2022). Senyawa-senyawa ini diyakini bertanggung jawab atas keragaman aktivitas biologis jahe merah, termasuk sifat anti-inflamasi, antimikroba, antioksidan, dan antikanker. Tiga senyawa dominan dipilih untuk analisis lebih lanjut (Tabel 1).

Tabel 1. Gen yang ditargetkan oleh senyawa jahe merah pada sel *Klebsiella pneumoniae*

Senyawa	Gen/Penyandi	Nama Protein	Peran Biologis	Fungsi Molekuler	Lokasi Komponen Seluler
Quercetin	<i>atpD</i>	ATP synthase subunit beta	Translocase	Pengikatan ATP dan aktivitas hidrolisis ATP	Membran sel dalam
	<i>atpG</i>	ATP synthase gamma chain	Translocase	Pengikatan ATP dan aktivitas hidrolisis ATP	Membran sel dalam
	<i>atpA</i>	ATP synthase subunit alpha	Translocase	Pengikatan ATP dan ADP	Membran sel dalam
	<i>acrR</i>	Multidrug efflux pump AcrAB operon transcription repressor	Pengikatan DNA	Aktivitas faktor transkripsi pengikatan DNA	nukleus
	<i>fabZ</i>	Dehydratase FabZ	Lyase	Aktivitas dehidratase	Sitoplasma
	KPN_04236	5'-nucleotidase/2',3'-cyclic phosphodiesterase	Hydrolase	Pengikatan ion logam dan nukleotida	Membran luar

Epicatechin	<i>cysJ</i>	Sulfite reductase [NADPH] flavoprotein alpha-component	Oxidoreductase	Pengikatan NADPH	Sitosol
	<i>cpdB</i>	2',3'-cyclic nucleotide 2'-phosphodiesterase	Hydrolase	Pengikatan ion logam dan nukleotida	Membran luar
	<i>ushA</i>	UDP-sugar hydrolase	Hydrolase	Pengikatan ion logam dan nukleotida	Membran luar
	KPN_01117	NAD-dependent protein deacylase	Transferase	-	Sitoplasma
	<i>ydfG</i>	NADP-dependent 3-hydroxy acid dehydrogenase YdfG	Oxidoreductase	Pengikatan NADPH	Sitosol
	<i>cysJ</i>	Sulfite reductase [NADPH] flavoprotein alpha-component	Oxidoreductase	Pengikatan NADPH	Sitosol
	<i>yehH</i>	Stress-induced protein YehH	-	-	Membran
	<i>mgtA</i>	Magnesium-transporting ATPase	Translocase	Pengikatan ion logam Pengikatan ATP	Membran sel dalam
	<i>prkB</i>	Phosphoribulokinase	-	Pengikatan ATP	Membran sel dalam
	<i>qor</i>	Quinone oxidoreductase	-	Pengikatan NADPH, quinone, reductase	Sitosol
Gingerol	KPN_00790	Cation transport protein	Translocase	Pengikatan ion logam dan ATP	Membran
	KPN_00559	Mg ²⁺ ATPase	Translocase	Pengikatan ion logam dan ATP	Membran
	KPN_02028	NADPH quinone reductase	Oxidoreductase	Pengikatan NADPH	Sitosol

Quercetin merupakan senyawa flavonoid yang banyak ditemukan di buah dan sayuran. Senyawa ini telah terbukti memiliki berbagai manfaat kesehatan, termasuk sifat antioksidan dan antimikroba (Zhang *et al.*, 2022). Meskipun mekanisme aksinya masih dieksplorasi, quercetin kemungkinan tidak secara langsung menyebabkan gangguan pada sel yang sehat. Sebaliknya, senyawa ini tampaknya menargetkan dan menghambat pertumbuhan sel abnormal. Di penelitian ini, quercetin dapat menargetkan beberapa protein fungsional dalam sel *Klebsiella pneumoniae*. Protein-protein ini terlibat dalam berbagai proses seluler yang penting, termasuk pembuatan ATP, katalisis enzimatis, dan regulasi ekspresi gen melalui faktor transkripsi. Quercetin dapat memberikan efek antimikroba dengan mengganggu metabolisme sel, menghambat aktivitas



enzim, dan mengganggu kemampuan bakteri untuk beradaptasi dengan perubahan kondisi lingkungan (Zhang *et al.*, 2022).

Epicatechin tampaknya menargetkan dinding sel bakteri; namun, berpotensi untuk menyebabkan gangguan pembentukan dinding sel. Sebuah penelitian yang berfokus pada *Staphylococcus aureus* melaporkan bahwa senyawa epicatechin, khususnya bentuk (-)-epicatechin gallate (ECG), dapat mengganggu proses spesifik dalam pembentukan dinding sel bakteri (Bernal *et al.*, 2009). Gangguan ini melemahkan dinding sel dan membuat bakteri lebih rentan terhadap antibiotik. Di penelitian ini, epicatechin umumnya menargetkan enzim yang berperan dalam metabolisme sel. Enzim terlibat dalam banyak proses metabolisme, termasuk produksi energi, sintesis protein, replikasi DNA, dan pensinyalan sel. Gangguan pada enzim-enzim ini dapat sangat berdampak pada fungsi dan kelangsungan hidup sel. Dengan menghambat aktivitas enzim yang terlibat dalam glikolisis dan fosforilasi oksidatif, epicatechin dapat menekan produksi ATP. Defisit energi ini dapat mengganggu proses seluler yang penting dan menyebabkan kematian sel (Zhang *et al.*, 2022).

Gingerol merupakan komponen bioaktif utama jahe yang memiliki struktur fenolik. Senyawa ini dapat menyebabkan gangguan terhadap permeabilitas membran sel, kebocoran isi sel, dan kematian sel (Zhang *et al.*, 2022). Gingerol juga dapat mempengaruhi ekspresi gen tertentu yang berpotensi menyebabkan aktivasi jalur kematian sel atau penurunan regulasi gen yang mendorong kelangsungan hidup sel (Mao *et al.*, 2019). Di penelitian ini, gingerol menargetkan protein struktural dan fungsional. Hasil analisis juga menunjukkan bahwa protein *K. pneumoniae* yang ditargetkan oleh senyawa gingerol memiliki fungsi dan karakter yang berbeda. Selain itu, protein target didistribusikan di beberapa lokasi berbeda di dalam sel, termasuk membran dalam sel, nukleus, sitoplasma, sitosol, dan membran luar (Tabel 1). Hal ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut dapat bekerja di berbagai lokasi di dalam sel *K. pneumoniae*.

Beberapa mekanisme telah diusulkan untuk menjelaskan aktivitas antibakteri ekstrak jahe, termasuk gangguan membran, penghambatan aktivitas enzim, dan modulasi ekspresi gen bakteri. Senyawa bioaktif pada jahe merah, seperti senyawa fenolik dan terpenoid, memiliki sifat merusak membran (Chrismasyanti *et al.*, 2020). Senyawa-senyawa tersebut berinteraksi dengan membran sel bakteri, sehingga mengubah permeabilitasnya. Kondisi ini dapat mengganggu homeostasis, sehingga menyebabkan kematian sel. Gingerol mendenaturasi protein dan merusak membran sitoplasma. Terjadinya proses denaturasi protein menyebabkan kegagalan fungsi sel bakteri yang berakibat pada kematian sel. Kandungan ion H pada senyawa aktif tersebut dapat menyebabkan kerusakan struktur fosfolipid dan kebocoran membran sitoplasma (Juariah *et al.*, 2023).

Ekstrak jahe merah mungkin mengandung senyawa bioaktif yang menghambat enzim-enzim penting pada sel *Klebsiella pneumoniae*. Enzim-enzim ini terlibat dalam sintesis dinding sel, sintesis protein, atau replikasi DNA (Tabel 1). Ekstrak jahe merah dapat mengganggu proses seluler yang penting dan menghambat pertumbuhan bakteri dengan menghambat enzim-enzim metabolisme. Flavonoid menunjukkan sifat antimikroba melalui berbagai mekanisme. Salah satu mekanisme aksi lainnya, senyawa jahe merah melibatkan pembentukan kompleks dengan protein ekstraseluler bakteri yang menyebabkan terganggunya integritas membran sel. Kerusakan struktural ini mengganggu kemampuan sel untuk mempertahankan homeostasisnya. Selain itu, flavonoid dapat mengganggu respirasi bakteri dengan menghambat penggunaan oksigen yang merupakan komponen penting dalam produksi energi, sehingga menghambat proses metabolisme dan pertumbuhannya (Chrismasyanti *et al.*, 2020).

Senyawa bioaktif dalam ekstrak jahe merah juga dapat berinteraksi dengan jalur regulasi internal sel bakteri, misalnya mengubah pola ekspresi gen pada *K. pneumoniae*. Hal ini dapat menurunkan regulasi gen yang penting untuk kelangsungan hidup atau virulensi bakteri, sehingga menghambat pertumbuhan dan patogenisitas bakteri. *K. pneumoniae* dilaporkan memiliki tujuh faktor virulensi utama, termasuk kapsul, lipopolisakarida, fimbriae, siderofor, bakteriosin, dan ESBLs β -laktamase spektrum luas (Kudaer *et al.*, 2023; Shelenkov *et al.*, 2020). Hasil analisis mengungkapkan bahwa ekstrak jahe merah memberikan aktivitas antibakterinya dengan menargetkan gen *acrR* pada *Klebsiella pneumoniae*. Gen *acrR* adalah *repressor* untuk

operon *acrAB* yang mengkodekan *multidrug efflux pump*. *Efflux pump* ini bertanggung jawab untuk mengeluarkan berbagai macam antibiotik dan senyawa antimikroba dari sel bakteri. Dengan menghambat gen *acrR*, jahe merah secara efektif meningkatkan ekspresi operon *acrAB* yang mengarah pada peningkatan aktivitas pompa efflux, sehingga dapat mengurangi konsentrasi antibiotik intraseluler. Mekanisme ini menunjukkan bahwa potensi antibakteri jahe merah dapat ditingkatkan dengan agen antimikroba lain yang merupakan substrat dari pompa eflux *AcrAB*. Pompa eflux sangat penting dalam resistensi *K. pneumoniae* terhadap antibiotik. *K. pneumoniae* yang mengekspresikan protein eflux berkorelasi dengan peningkatan resistensi terhadap siprofloksasin (Sulistiyawati *et al.*, 2024ab). Ketika pompa eflux bekerja secara normal, pompa ini membantu bakteri menghilangkan racun berbahaya dan bahan kimia lainnya, termasuk antibiotik. Namun, jika gen yang mengontrol pompa ini bermutasi, pompa dapat menjadi terlalu aktif dan mulai mengeluarkan antibiotik secara cepat dengan jumlah banyak. Hal ini dapat membuat bakteri kebal terhadap antibiotik.

KESIMPULAN

Ekstrak jahe merah dapat menghambat pertumbuhan *K. pneumoniae*. Konsentrasi ekstrak 100% memberikan penghambatan paling signifikan, dengan zona hambat sebesar 8 mm. Senyawa bioaktif jahe merah dapat menargetkan berbagai protein dan bekerja di berbagai lokasi di dalam sel *K. pneumoniae*. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa jahe merah menargetkan gen *acrR*, sebuah *repressor* transkripsi *multidrug efflux pump* *AcrAB* operon yang penting dalam resistensi *K. pneumoniae* terhadap antibiotik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak atas diskusi dan dukungan pendanaannya.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, Q., Sabrina, T., Diba, M.F., Amalia, E., & Putra, R.A. (2022). Gambaran infeksi *Klebsiella pneumoniae* penghasil extended-spectrum β -lactamase (ESBL) pada pasien Covid-19 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin periode Januari 2021-Juni 2021. *Jambi Medical Journal*, 10(2), 186-198.
- Anand, T., Virmani, N., Kumar, S., Mohanty, A.K., Pavulraj, S., Bera, B.C., Vaid, R.K., Ahlawat, U., & Tripathi, B.N. (2020). Phage therapy for treatment of virulent *Klebsiella pneumoniae* infection in a mouse model. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 21, 34-41. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.09.018>
- Artini, K.S. & Veranita, W. (2021). Tamanam herbal untuk meningkatkan sistem imun tubuh: literature review. *Jurnal Farmasetis*, 10(1), 15-20. <https://doi.org/10.32583/farmasetis.v10i1.1383>
- Bernal, P., Zloh, M., & Taylor, P.W. (2009). Disruption of D-alanyl esterification of *Staphylococcus aureus* cell wall teichoic acid by the β -lactam resistance modifier (-)-epicatechin gallate. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 63(6), 1156-1162. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp094>
- Chrismasyanti, N., Suastini, K.D., Cawis, A.S., & Dewi, N. (2020). Pengaruh ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale*) terhadap pertumbuhan bakteri *Shigella dysenteriae*. *Hang Tuah Medical Journal*, 18(2), 136-145. <https://doi.org/10.30649/htmj.v18i2.119>
- Iien, H., Zulkifli, L., & Sedijani, P. (2020). Aktivitas antibakteri ekstrak metanol daun turi (*Sesbania grandiflora* L.) terhadap pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae*. *Jurnal Biologi Tropis*, 20(2), 219-226. <https://doi.org/10.29303/jbt.v20i2.1790>
- Juariah, S., Bakar, F.I.A., Bakar, M.F.A., Endrini, S., Kartini, S., Mohamad, A., & Hanafi, A.F.M. (2023). Antibacterial activity of red ginger (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) and black turmeric (*Curcuma caesia*) extracts as growth inhibitors of *Klebsiella pneumoniae*. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 7(6), 3658-3665. <https://doi.org/10.26538/tjnpr/v7i8.14>
- Karuppiyah, P. & Rajaman, S. (2012). Antibacterial effect of *Allium sativum* cloves and *Zingiber officinale* rhizomes against multiple-drug resistant clinical pathogens. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(8), 597-601. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60104-X](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60104-X)



- Kudaer, N.B., Risan, M., Raheem, R., Zainulabdeen, K., Salman, I., Hairunisa, N., Amalia, H., Hameed, S., & Yousif, E. (2023). Molecular epidemiology genes detection of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates from the adult patients with comorbidities in Baghdad hospitals. *Jurnal Biomedika dan Kesehatan*, 6(2), 196-215. <https://doi.org/10.56186/jbk.196-215>
- Mao, Q.Q., Xu, X.Y., Cao, S.Y., Gan, R.Y., Corke, H., Beta, T., & Li, H.B. (2019). Bioactive compounds and bioactivities of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Foods*, 8(6), 185. <https://doi.org/10.3390/foods8060185>
- Megasari, N.P., Fatimawali, & Bodhi, W. (2015). Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol rimpang jahe merah (*Zingiber officinale* Rosc. var *rubrum*) terhadap bakteri *Klebsiella pneumoniae* isolate sputum penderita bronchitis secara in vivo. *PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi*, 4(3), 104-109.
- Nirwati, H., Sinanjung, K., Fahrurnisa, F., Wijaya, F., Napitupulu, S., Hati, V.P., Hakim, M.S., Meliala, A., Aman, A.B., & Nuryastuti, T. (2019). Biofilm formation and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical samples in a tertiary care hospital, Klaten, Indonesia. *BMC Proceedings*, 13(Suppl. 11), 20-29. <https://doi.org/10.1186/s12919-019-0176-7>
- Patilaya, P., Husori, D.I., & Marhafanny, L. (2019). Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* isolated from pus specimens of post-surgery patients in Medan, Indonesia, to selected antibiotics. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(22), 3861–3864. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.520>
- Profeta, R., Seyffert, N., Tiwari, S., Viana, M.V.C., Jaiswal, A.K., Caetano, A.C., Bücker, D.H., Tavares de Oliveira, L., Santos, R., Gala-Garcia, A., Kato, R.B., Padilha, F.F., Lima-Verde, I.B., Ghosh, P., Barh, D., Góes-Neto, A., Figueiredo, H.C.P., Soares, S.C., Meyer, R., & Castro, T.L.P. (2021). Comparative genomics with a multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolate reveals the panorama of unexplored diversity in Northeast Brazil. *Gene*, 772. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.145386>
- Sahoo, M., Behera, D.U., Sahoo, R.K., Sahoo, S., Dey, S., & Subudhi, E. (2024). Synergistic action of 6-gingerol as an adjuvant to colistin for susceptibility enhancement in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. *RSC Advances*, 14, 7779-7785. <https://doi.org/10.1039/d3ra07835c>
- Salawudeen, A., Raji, Y.E., Jibo, G.G., Desa, M.N.M., Neoh, H., Masri, S.N., Gregio, S.D., & Jamaluddin, T.Z.M.T. (2023). Epidemiology of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in clinical setting in South-Eastern Asia: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 12, 142. <https://doi.org/10.1186/s13756-023-01346-5>
- Shelenkov, A., Mikhaylova, Y., Yanushevich, Y., Samoilov, A., Petrova, L., Fomina, V., Gusarov, V., Zamyatin, M., Shagin, D., & Akimkin, V. (2020). Molecular typing, characterization of antimicrobial resistance, virulence profiling and analysis of whole-genome sequence of clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Antibiotics*, 9(5), 261. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9050261>
- Sulistiyawati, I., Siswandari, W., & Wahyono, D.J. (2024). Biofilm production and porin permeability activity in clinical isolates of ciprofloxacin-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the tertiary hospital in Purwokerto, Indonesia. *Trend in Sciences*, 21(5), 7580. <https://doi.org/10.48048/tis.2024.7580>
- Sulistiyawati, I., Siswandari, W., & Wahyono, D.J. (2024). Evaluating porins OmpK35 and OmpK36 mRNA expression in ciprofloxacin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Molekul*, 19(1), 172-179. <https://doi.org/10.20884/1.jm.2024.19.1.10134>
- Tafroji, W., Margyaningsih, N.I., Khoeri, M.M., Paramaiswari, W.T., Winarti, Y., Salsabila, K., Putri, H.F.M., Siregar, N.C., Soebandrio, A., & Safari, D. (2022). Antibacterial activity of medicinal plants in Indonesia on *Streptococcus pneumoniae*. *PLoS ONE*, 17(9), e0274174. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274174>
- Vega, S., Acosta, F., Landires, I., Moran, M., Gonzales, J., Pimentel-Peralta, G., Nunez-Samudio, V., & Goodridge, A. (2021). Phenotypic and genotypic characteristics of carbapenemase- and extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae ozaenae* clinical isolates within a hospital in Panama City. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 8, 1-8. <https://doi.org/10.1177/20499361211054918>
- Widiastuti, D. & Pramestuti, N. (2018). Uji antimikroba ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale*) terhadap *Staphylococcus aureus*. *SEL Jurnal Penelitian Kesehatan*, 5(2), 43-49. <https://doi.org/10.22435/sel.v5i2.1489>
- Zhang, S., Kou, X., Zhao, H., Mak, K-K., Balijepalli, M.K., & Pichika, M.R. (2022). *Zingiber officinale* var. *rubrum*: red ginger's medicinal uses. *Molecules*, 27, 775. <https://doi.org/10.3390/molecules27030775>